

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 10 月 10 日 (10.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/078712 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/55, A61P
13/08, 13/10 // C07D 495/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03169

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 29 日 (29.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

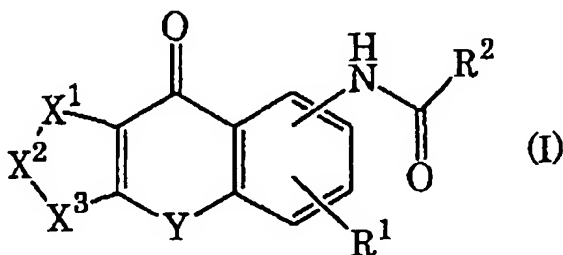
(30) 優先権データ:
特願2001-099799 2001 年 3 月 30 日 (30.03.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和
醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一
丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山形 強 (YAM-
AGATA, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡
長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬
総合研究所内 Shizuoka (JP). 厚喜 薫 (ATSUKI, Kaoru)
[JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩
1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
Shizuoka (JP). 大野 哲司 (OHNO, Tetsuji) [JP/JP]; 〒
411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).
白倉 史郎 (SHIRAKURA, Shiro) [JP/JP]; 〒411-8731
静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業
株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 唐沢 啓
(KARASAWA, Akira) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東
郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医
薬総合研究所内 Shizuoka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR VESICAL STIMULATION IN ASSOCIATION WITH PROSTATAUXE

(54) 発明の名称: 前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤

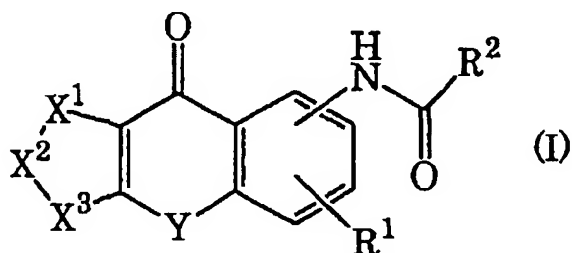
(57) Abstract: Remedies for vesical stimulation in association
with prostatauxe which contain as the active ingredient tricyclic
compounds represented by the following general formula (I)
or pharmacologically acceptable salts thereof: (I) wherein R₁
represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, etc.;
X₁-X₂-X₃ represents CR₅=CR₆-CR₇=CR₈, CR₅=CR₆-S, etc.; Y
represents -CH₂S-, SOCH₂, etc.; and R₂ represents hydrogen,
etc.

[続葉有]



(57) 要約:

式 (I)



[式中、 R_1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル基等を表し、 $X_1-X_2-X_3$ は $CR_5=CR_6-CR_7=CR_8$ 、 $CR_5=CR_6-S$ 等、を表し、 Y は $-CH_2S-$ 、 $SOCH^2$ 等を表し、 R_2 は水素原子等を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤を提供する。

明 細 書

前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤

技術分野

本発明は、前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤に関する。

背景技術

前立腺肥大症は、尿道を取り囲むように存在する前立腺の移行領域より発生する良性腺腫である。前立腺肥大症患者は、膀胱閉塞症状または膀胱刺激症状を訴える。膀胱閉塞症状としては、排尿開始の遅れ、いきみ、尿線の勢いの低下、尿線の途切れ、排尿後の漏れ、排尿時間の延長、溢流性尿失禁などが挙げられる。膀胱刺激症状としては、日中頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、残尿感、1回排尿量の低下などが挙げられる。これらの前立腺肥大症の排尿障害発現には、機能的閉塞、機械的閉塞が関与する。さらに機能的閉塞および機械的閉塞は、二次的な排尿筋または神経の変化を引き起こして、膀胱刺激症状および膀胱閉塞症状などの複雑な病態を惹起する。

現在、前立腺肥大症の治療薬としては、例えば α_1 受容体遮断薬、抗アンドロジェン薬、植物製剤、アミノ酸製剤などが用いられる。これらのうち、 α_1 受容体遮断薬としては塩酸タムスロシン、塩酸プラゾシン、塩酸テラゾシン、ウラビジルなどがある。抗アンドロジェン薬としては酢酸クロルマジノン、アリルエストレノール、カプロン酸ゲストノロン、オキシンドロン、フィナステリドなどが用いられる。 α_1 受容体遮断薬は尿道の機能的閉塞、すなわち交感神経刺激に伴い分泌されるノルアドレナリンの α_1 受容体を介した前立腺部平滑筋の収縮作用を抑制する。抗アンドロジェン薬は機械的閉塞すなわち腫大前立腺そのものによる圧迫による尿道抵抗の上昇を抑制する。しかし、 α_1 受容体遮断薬および抗アンドロジェン薬は前立腺肥大症の膀胱閉塞症状には効果を認めるが、膀胱刺激症状に対する改善効果は不十分である。植物製剤およびアミノ酸製剤は抗炎症作用、抗浮腫作用などを有しており、膀胱頸部の通過障害

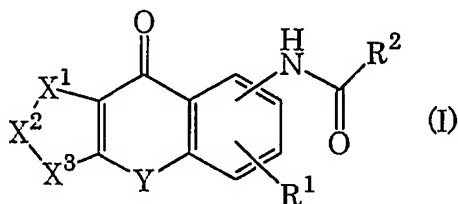
を軽減し、膀胱刺激症状を改善させるが、その効果は弱いうえに、投与量が多く、高齢者には負担になる。そこで現在、膀胱刺激症状を緩解する薬剤が求められている。

尿失禁治療薬として、膀胱収縮間隔の延長作用を有する三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩が知られている (WO97/14672、WO98/46587)。しかし該化合物群が前立腺肥大に伴う膀胱刺激症状の緩解作用を有することは知られていない。

発明の開示

本発明は、以下の (1) ~ (27) に関する。

(1) 式 (I)



[式中、 R^1 は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンを表し、

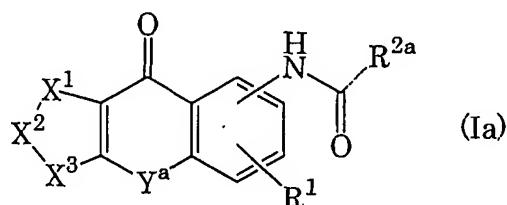
$X^1-X^2-X^3$ は、 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ (低級アルキル) 置換アミノ、ジ (低級アルキル) 置換アミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノまたはハロゲンを表す)、 $N(O)_m=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義であり、 m は 0 または 1 を表す)、

$CR^5=CR^6-N(O)_m=CR^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 および m はそれぞれ前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-CR^7=N(O)_m$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および m はそれぞれ前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-O$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-S$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である)、 $O-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である)、 $S-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $O-CR^7=N$ (式中、 R^7 は前記と

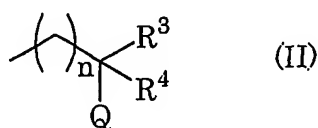
同義である)を表し、

Yは $\cdot\text{CH}_2\text{S}\cdot$ 、 $\cdot\text{CH}_2\text{SO}\cdot$ 、 $\cdot\text{CH}_2\text{SO}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{CH}_2\text{O}\cdot$ 、 $\cdot\text{CH}=\text{CH}\cdot$ 、 $\cdot(\text{CH}_2)_p\cdot$ (式中、pは0~2の整数を表す)、 $\cdot\text{SCH}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SOCH}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SO}_2\text{CH}_2\cdot$ または $\cdot\text{OCH}_2\cdot$ を表し、 R^2 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ (置換もしくは非置換の低級アルキル) 置換アミノ、ジ (置換もしくは非置換の低級アルキル) 置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(2) 式 (Ia)



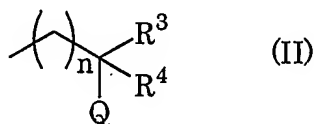
[式中、 R^1 および $\text{X}^1\text{-X}^2\text{-X}^3$ はそれぞれ前記と同義であり、 Y^a は $\cdot\text{CH}_2\text{SO}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SCH}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SOCH}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SO}_2\text{CH}_2\cdot$ または $\cdot\text{OCH}_2\cdot$ を表し、 Y^a が $\cdot\text{CH}_2\text{SO}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SCH}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SOCH}_2\cdot$ または $\cdot\text{SO}_2\text{CH}_2\cdot$ であるときに、 R^{2a} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ (置換もしくは非置換の低級アルキル) 置換アミノ、ジ (置換もしくは非置換の低級アルキル) 置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または式 (II)



(式中、 n は 0 または 1 であり、 R^3 および R^4 は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたはトリフルオロメチルを表すか、 R^3 および R^4 が隣接する炭素原子と一緒に環状アルキルを形成してもよく、 Q はヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノまたはハロゲンを表す) を表し、

Y^a が $-OCH_2-$ であるときに、

R^{2a} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルケニル、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ (置換もしくは非置換の低級アルキル) 置換アミノ、ジ (置換もしくは非置換の低級アルキル) 置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または式 (II)



(式中、 n 、 R^3 、 R^4 および Q はそれぞれ前記と同義である) を表す] である三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(3) Y^a が $-CH_2SO_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ または $-SO_2CH_2-$ である (2) 項に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(4) Y^a が $-OCH_2-$ である (2) 項に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(5) R^1 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンである (2) ~ (4) 項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(6) R^1 が水素原子である (2) ~ (4) 項のいずれかに記載の三環式化合物

またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(7) Y^a が $\cdot\text{CH}_2\text{SO}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SO}_2\text{CH}_2\cdot$ または $\cdot\text{OCH}_2\cdot$ である (2)、(5)、(6) 項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

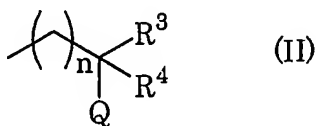
(8) Y^aが-CH₂SO₂-または-SO₂CH₂-である(2)、(5)、(6)項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(9) Y^aが-CH₂SO₂-である(2)、(5)、(6)項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(10) $X^1-X^2-X^3$ が $S-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) である (2) ~ (9) 項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(11) $X^1-X^2-X^3$ が $CR^5=CR^6\cdot CR^7=CR^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) である (2) ~ (9) 項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(12) R^{2a} が式 (II)

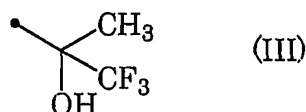


(式中、 n 、 R^3 、 R^4 および Q はそれぞれ前記と同義である)である(2)～(11)項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(13) nが0である(12)項に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

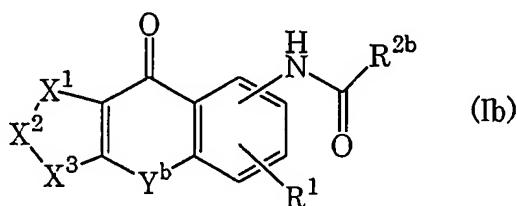
(14) R^3 がメチルであり、 R^4 がトリフルオロメチルであり、 Q がヒドロキシである(13)項に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(15) R^1 が水素原子であり、 Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ であり、 $X^1-X^2-X^3$ が $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^2 が式 (III)

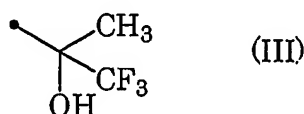


である(2)項に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(16) 式 (Ib)



[式中、 R^1 および $X^1-X^2-X^3$ はそれぞれ前記と同義であり、 Y^b は $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-(\text{CH}_2)_p-$ (式中、 p は前記と同義である) を表し、 R^{2b} は式 (III)



を表す] で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(17) $X^1-X^2-X^3$ が $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{N}$ (式中、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) である(16)項に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

(18) $X^1-X^2-X^3$ が $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{O}$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{S}$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である)

である（１６）項に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

（１９） $X^1-X^2-X^3$ が $O\cdot CR^7=CR^8$ （式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である）または $S\cdot CR^7=CR^8$ （式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である）である（１６）項に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

（２０） Y^b が $\cdot CH_2O\cdot$ である（１６）～（１９）項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

（２１） Y^b が $\cdot (CH_2)_p\cdot$ （式中、 p は前記と同義である）である（１６）～（１９）項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

（２２） p が０である（２１）項に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

（２３） p が２である（２１）項に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

（２４） Y^b が $\cdot CH=CH\cdot$ である（１６）～（１９）項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

（２５） Y^b が $\cdot CH_2S\cdot$ または $\cdot CH_2SO\cdot$ である（１６）～（１９）項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

（２６）前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤の製造のための、（１）～（２５）項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

（２７）（１）～（２５）項のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、前立腺肥大症に伴う膀胱刺

激症状治療方法。

以下、式（I）で表される化合物を、化合物（I）という。他の式番号で表される化合物についても同様である。

式（I）の各基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、モノ（低級アルキル）置換アミノおよびジ（低級アルキル）置換アミノにおける低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐している炭素数 1～8 の低級アルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられる。ジ（低級アルキル）置換アミノにおける 2 つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

低級アルカノイルアミノにおける低級アルカノイル部分としては、例えば炭素数 1～6 の低級アルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐している炭素数 2～6 の低級アルケニル、より具体的にはビニル、アリル、1-プロベニル、メタクリル、1-ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニルなどが挙げられる。

アリールおよびアリールアミノのアリール部分としては、例えば炭素数 6～14 のアリール、より具体的にはフェニル、ナフチル、アントラニルなどが挙げられる。

ヘテロアリールとしては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 または 6 員の単環性芳香族複素環基、3～8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などが挙げられ、より具体的にはピリジル、フリル、チエニル、キノリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、

イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニルなどが挙げられる。

アラルキルアミノのアラルキル部分としては、例えば炭素数 7～12 のアラルキル、より具体的にはベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどが挙げられる。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 3～8 員の単環性脂環式複素環基、3～8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性脂環式複素環基などが挙げられ、より具体的にはテトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、パーヒドロアゼピニル、パーヒドロアゾシニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、ジオキサラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、インドリニル、イソインドリニル、ピロリニル、ピロリドニル、ピペリドニル、パーヒドロアゼピノニル、チアゾリドニル、オキサゾリドニル、スクシンイミド、フタルイミド、グルタルイミド、マレイミド、ヒダントイニル、チアゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、テトラヒドロチエニル、クロマニル、ピペコリニルなどが挙げられる。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、モノ（置換低級アルキル）置換アミノ、ジ（置換低級アルキル）置換アミノ、置換低級アルカノイルアミノおよび置換低級アルケニルにおける置換基としては、例えば同一または異なって、置換数 1～置換可能な数の（好ましくは 1～6 の、より好ましくは 1～4 の）、

ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、カルボキシ、モノ（低級アルキル）置換アミノ、ジ（低級アルキル）置換アミノ、低級アルコキシ、環状アルキル、置換環状アルキル（該置換環状アルキルの置換基としては同一または異なって置換数 1～3 のヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）置換アミノ、ジ（低級アルキル）置換アミノ、低級アルコキシなどが挙げられる）、アリール、置換アリール（該置換アリールの置換基は、後記の置換アリールの置換基と同義である）、アラルキル、置換アラルキル（該置換アラルキルの置換基は、後記の置換アラルキルの置換基と同義である）、置換低級アルコキシ〔該置換低級アルコキシの置換基としては、例えば同一または異なって置換数 1～3 のヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）置換アミノ、ジ（低級アルキル）置換アミノ、低級アルコキシなどが挙げられる〕などが挙げられる。但し、上記において置換低級アルキル上に環状アルキルがスピロ結合していてもよい。ここで、ハロゲンは前記と同義であり、モノ（低級アルキル）置換アミノ、ジ（低級アルキル）置換アミノ、低級アルコキシにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、アリールは前記と同義である。環状アルキルとしては炭素数 3～8 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。アラルキルとしては炭素数 7～12 の、例えばベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどが挙げられる。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキルアミノおよび置換アリールアミノの置換基としては、例えば同一または異なって、置換数 1～3 の低級アルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲンなどが挙げられ、低級アルキルおよびハロゲンはそれぞれ前記と同義である。

置換脂環式複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって、置換数 1～3 の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲンなどが挙げられ、低級アルキルおよびハロゲンはそれぞれ前記と同義である。

式 (Ia) および式 (Ib) の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、

モノ（低級アルキル）置換アミノおよびジ（低級アルキル）置換アミノにおける低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐している炭素数 1～6 の低級アルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピルなどが挙げられる。ジ（低級アルキル）置換アミノにおける 2 つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

ハロゲン、低級アルケニル、アリールおよびアリールアミノのアリール部分、ヘテロアリール、アラルキルおよびアラルキルアミノのアラルキル部分、脂環式複素環基並びに環状アルキルは、それぞれ式 (I) の各基の定義中の、または式 (I) の各基の定義における置換基の定義中のハロゲン、低級アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、脂環式複素環基および環状アルキルと同義である。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、モノ（置換低級アルキル）置換アミノ、ジ（置換低級アルキル）置換アミノ、置換低級アルケニル、および置換環状アルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なって、置換数 1～3 の、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、カルボキシ、モノ（低級アルキル）置換アミノ、ジ（低級アルキル）置換アミノ、低級アルコキシなどが挙げられ、ハロゲンは前記と同義であり、モノ（低級アルキル）置換アミノ、ジ（低級アルキル）置換アミノおよび低級アルコキシにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキル、置換アラルキルアミノおよび置換アリールアミノの置換基としては、例えば同一または異なって、置換数 1～3 の低級アルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲンなどが挙げられ、低級アルキルおよびハロゲンはそれぞれ前記と同義である。

置換脂環式複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって、置換数 1～3 の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲンなどが挙げられ、低級アルキルおよびハロゲンはそれぞれ前記と同義である。

化合物（I）、化合物（Ia）および化合物（Ib）の薬理的に許容される塩としては、例えば薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などが挙げられる。酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グリオキシル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、乳酸塩などの有機酸塩が挙げられ、金属塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などが挙げられ、アンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩が挙げられ、有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジンなどの付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジンなどの付加塩が挙げられる。

本発明で用いられる三環式化合物は、前記刊行物に開示された方法、またはそれらに準じて製造することができ、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離・精製することができる。

本発明で用いられる三環式化合物の塩を取得したいとき、当該三環式化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、当該遊離塩基を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

なお、本発明で用いられる三環式化合物の中には光学異性体が存在し得るものもあるが、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も、本発明の治療剤の有効成分として用いることができる。

また、本発明で用いられる三環式化合物またはその薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物

も本発明の治療剤の有効成分として用いることができる。

次に、化合物（I）の代表的化合物の薬理作用を試験例により説明する。試験例 1～3 において試験化合物としては、(S)-(+)-N-(5,5-ジオキシド-10-オキシ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド

[(S)-(+)-N-(5,5-dioxido-10-oxo-4,10-dihydrothieno[3,2-c][1]benzothiepin-9-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropanamide] を用いた。以下、上記化合物を本明細書において、化合物 1 という。なお、化合物 1 は、WO98/46587 中の化合物（1-25）と同一化合物である。

次に、化合物（I）の薬理作用を試験例で説明する。

試験例 1：部分的尿道閉塞に伴う頻尿抑制作用

実験は斉藤（Saito）らの方法[ジャーナル・オブ・ユーロロジー（J. Urol.）、150 巻、1045-1051 頁（1993 年）]に準じて行った。

実験には、雄性 SD 系ラット 8-9 週令（日本エスエルシー供給）を使用した。ラットは室温 19～25℃、湿度 30～70%、一日 12 時間照明（午前 7 時～午後 7 時）の飼育室にて、金属ケージに 5-7 匹ずつ収容し、市販の固形飼料と水を自由に摂取させて飼育した。

ラットに部分尿道閉塞手術を行った。ラットをペントバルビタール・ナトリウム（大日本製薬）50 mg/kg の腹腔内投与により麻酔し、仰臥位にした。下腹部を約 1 cm 正中切開して、膀胱、前立腺および尿道を露出した。膀胱頸部および膀胱基部を前立腺より剥離して、尿道基部に手術糸（3 号；夏目製作所）を 2 本通した。尿道に沿って、ポリエチレンチューブ（PE-200；日本ベクトン・ディッキンソン）を置き、尿道をチューブと共に緩く二重結紮した。このときの結紮は、ポリエチレンチューブで尿道を圧迫せず、かつ糸に弛みがない程度にした。ポリエチレンチューブを抜き取り、尿道を部分閉塞した。下腹部の創口を手術糸で縫合した。

部分尿道閉塞手術 5～7 日後に、部分尿道閉塞ラットおよび偽手術を施した

ラットを代謝ケージ (KN-649 ; 夏目製作所) に入れた。馴化のため、自由に飲水および摂餌させてラットを 1 日間飼育し、翌日より排尿試験を開始した。電子天秤 (HF-200 ; エー・アンド・デイ) を用いて、ラットの排尿量を重量として持続的に測定し、直流アンプ (AD-601G ; 日本光電) を介してサーマルアレイレコーダー (RTA-1200 ; 日本光電) 上に記録した。照明下の明期 (9~18 時)、消灯下の暗期 (19~4 時) をデータ取得時間とし、これらの時間の排尿回数および排尿量を測定し、測定パラメーターとして排尿頻度 (9 時間あたりの排尿回数)、1 回排尿量および総排尿量を求めた。なお、1 回排尿量は、9 時間あたりの総排尿量を 9 時間あたりの排尿回数で除することにより算出した。翌日の 8~9 時および 18~19 時の間の 2 回、薬物または溶媒 (0.5w/v%メチルセルローズ 400cP 水溶液) を経口投与して、前日と同様に 9~18 時、19~4 時の排尿回数および排尿量を測定し、測定値を求めた。各パラメーターについて、薬物投与前からの変化量も併せて算出した。偽手術群については排尿試験初日の排尿頻度、1 回排尿量および総排尿量を部分尿道閉塞群と比較した。排尿回数、1 回排尿量および総排尿量について、群毎に平均±標準誤差を求めた。

結果について、第 1 表に排尿頻度を、第 2 表に 1 回排尿量を、第 3 表に総排尿量を示す。

第 1 表		
	排尿頻度 (回/9 時間)	
	投与前	投与後
明期 (非活動期)		
偽手術群	4.3 ± 0.6	5.2 ± 0.7
対照群	8.9 ± 1.0	9.0 ± 0.7
化合物 1	8.7 ± 0.8	5.3 ± 0.4 ***
暗期 (活動期)		
偽手術群	7.3 ± 0.8	7.2 ± 1.1
対照群	8.6 ± 0.6	10.3 ± 1.0
化合物 1	10.0 ± 1.3	6.7 ± 1.2 *

*: $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ (対照群との比較)

($n=6-7$; Student's t-test)

第 2 表

	1 回排尿量 (mL)	
	投与前	投与後
明期 (非活動期)		
偽手術群	1.058 ± 0.154	0.947 ± 0.149
対照群	0.678 ± 0.102	0.584 ± 0.090
化合物 1	0.577 ± 0.064	0.899 ± 0.127
暗期 (活動期)		
偽手術群	0.507 ± 0.093	0.630 ± 0.086
対照群	0.493 ± 0.047	0.475 ± 0.059
化合物 1	0.362 ± 0.038	0.771 ± 0.160

第 3 表

	総排尿量 (mL/9 時間)	
	投与前	投与後
明期 (非活動期)		
偽手術群	4.29 ± 0.47	4.47 ± 0.50
対照群	5.68 ± 0.87	5.19 ± 0.86
化合物 1	4.80 ± 0.31	4.76 ± 0.78
暗期 (活動期)		
偽手術群	3.48 ± 0.47	4.27 ± 0.74
対照群	4.29 ± 0.64	4.89 ± 0.69
化合物 1	3.57 ± 0.57	4.83 ± 0.83

試験例 1 において、化合物 1 は、排尿頻度を有意に減少させかつ 1 回排尿量を増加させる傾向にあった。以上より化合物 1 は前立腺肥大症に起因する頻尿治療薬として有用であると考えられる。

試験例 2：部分的尿道閉塞ラットにおける膀胱容量増加作用

実験は斉藤 (Saito) らの方法[ジャーナル・オブ・ユーロロジー (J. Urol.)、150 巻、1045-1051 頁 (1993 年)]に準じて行った。

実験には、雄性 SD 系ラット 8-9 週令 (日本エスエルシー供給) を使用した。ラットは室温 19~25℃、湿度 30~70%、一日 12 時間照明 (午前 7 時~午後 7

時)の飼育室にて、金属ケージに5-7匹ずつ収容し、市販の固形飼料と水を自由に摂取させて飼育した。

ラットに部分尿道閉塞手術を行った。ラットをベントバルビタール・ナトリウム(大日本製薬)50 mg/kgの腹腔内投与により麻酔し、仰臥位にした。下腹部を約1 cm正中切開して、膀胱、前立腺および尿道を露出した。膀胱頸部および膀胱基部を前立腺より剥離して、尿道基部に手術糸(3号;夏目製作所)を2本通した。尿道に沿って、ポリエチレンチューブ(PE-200;日本ベクトン・ディッキンソン)を置き、尿道をチューブと共に緩く二重結紮した。このときの結紮は、ポリエチレンチューブで尿道を圧迫せず、かつ糸に弛みがない程度にした。ポリエチレンチューブを抜き取り、尿道を部分閉塞した。

引き続き、膀胱カテーテル留置手術を施した。膀胱を露出し、膀胱頂部よりポリエチレンチューブ(PE-50;日本ベクトン・ディッキンソン)を挿入して手術糸で固定した。他端を経皮的に背頸部より導出して、栓をした後、手術糸で皮膚に固定した。膀胱を元の位置に戻して下腹部を手術用糸で縫合した。

部分尿道閉塞およびカテーテル植え込み手術5~7日後、部分尿道閉塞ラットおよび偽手術を施したラットをボールマンケージ(KN-326-1;夏目製作所)に入れて拘束状態とし、膀胱カテーテルに三方活栓を連結した。三方活栓の一方には圧トランスデューサー(DX-360;日本光電)を連結し、膀胱内圧信号をひずみ圧カンプ(AP-601G;日本光電)を介して増幅して、ポリグラフ

(RMP-6008;日本光電)にて測定し、サーマルアレイレコーダー(RTA-1200;日本光電)にて記録した。三方活栓の他方には生理食塩液(大塚製薬)を満たした注射筒を接続し、インフュージョンポンプ(KDS220;ニューロサイエンス)にセットした。また、カップを取りつけたFDピックアップ(TB-611T;日本光電)をボールマンケージの下方にセットしてひずみ圧カンプに接続し、排尿量を張力変化としてサーマルアレイレコーダー上に記録した。測定準備終了後、室温の生理食塩液を膀胱内に6 mL/時間の流速で約30分間持続注入し、排尿収縮が定期的に発現する個体を実験に供した。30~60分間の安定期間後、

手圧排尿により残尿を除去した。5 分後、膀胱内への生理食塩液注入を開始し、排尿が観察されたら注入を直ちに停止した。排尿発現までの時間より、膀胱容量を算出した（注入速度 6 mL/時間×注入時間）。膀胱容量から、膀胱収縮時の排尿量（1 回排尿量）を減ずることにより残尿量を算出した。30 分間の膀胱内生理食塩液注入操作を 2～3 回繰り返して測定値を求め、試験化合物または溶媒投与前値とした。その後、試験化合物または溶媒（0.5w/v%メチルセルロース 400cP 水溶液）を経口投与した。投与 1, 2, 3 時間後に膀胱内生理食塩液注入を行い膀胱容量、排尿量および残尿量を測定した。膀胱容量、排尿量および残尿量について、群毎に平均±標準誤差を求めた。

結果について、第 4 表に膀胱容量を、第 5 表に排尿量を、第 6 表に残尿量を示す。

第 4 表

	膀胱容量 (mL)			
	投与前	投与 1 時間後	投与 2 時間後	投与 3 時間後
対照群	0.42 ± 0.09	0.33 ± 0.09	0.28 ± 0.06	0.25 ± 0.06
化合物 1	0.40 ± 0.04	0.54 ± 0.08	0.46 ± 0.07	0.44 ± 0.07

第 5 表

	排尿量 (mL)			
	投与前	投与 1 時間後	投与 2 時間後	投与 3 時間後
対照群	0.29 ± 0.09	0.19 ± 0.08	0.15 ± 0.04	0.14 ± 0.03
化合物 1	0.25 ± 0.04	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07*	0.27 ± 0.01**

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (対照群との比較)

($n=6-7$; Student's t-test)

第 6 表

	残尿量 (mL)			
	投与前	投与 1 時間後	投与 2 時間後	投与 3 時間後
対照群	0.13 ± 0.05	0.14 ± 0.05	0.13 ± 0.03	0.11 ± 0.05
化合物 1	0.15 ± 0.02	0.18 ± 0.07	0.10 ± 0.05	0.18 ± 0.07

試験例 2 によれば、化合物 1 は、膀胱容量を増加させる傾向にあり、排尿量を有意に増加させた。従って、化合物 1 は膀胱肥大時など前立腺肥大症に起因する部分尿道閉塞に伴う膀胱刺激症状を緩解する作用を示すことが明らかとなった。

試験例 1 および試験例 2 によって、化合物 1 は前立腺肥大症に起因する膀胱刺激症状を緩解する作用を有することが示され、化合物 (I) は前立腺肥大症に起因する膀胱刺激症状治療剤として有用である。

試験例 3 : 急性毒性試験

雄性 dd 系マウス (体重 20 ± 1 g) を 1 群 3 匹用い、試験化合物を経口または腹腔内投与した。投与後 7 日目の死亡状況を観察し、最小致死量 (MLD) 値を求めた。

その結果、化合物 1 の MLD は、経口投与で > 1000 mg/kg であった。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を薬理学的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、例えば経口または非経口 (静脈内を含む) などの投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理学的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトースなどの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤などは、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトールなどの賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポ

リビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの表面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体を用いられる。

また、注射剤は、例えば蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物からなる担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤などとして非経口的に投与することができ、その有効用量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、1～900mg/60kg/日、好ましくは1～200mg/60kg/日が適当である。

以下に、実施例によって本発明の態様を説明する。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1： 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製した。

化合物 1 の 250 g、マンニトール 1598.5 g、でん粉グリコール酸ナトリウム 100 g、軽質無水ケイ酸 10 g、ステアリン酸マグネシウム 40 g および黄色三二酸化鉄 1.5 g を常法により混合した。この混合物を用い、径 8 mm の杵を有する打錠機（菊水社製 Purepress Correct-12 型）で打錠を行って、錠剤（1 錠あたり活性成分 25 mg を含有する）を得た。

処方方を第 7 表に示す。

第 7 表

処方	化合物 1	25	mg
	マンニトール	159.85	mg
	でん粉グリコール酸ナトリウム	10	mg
	軽質無水ケイ酸	1	mg
	ステアリン酸マグネシウム	4	mg
	黄色三二酸化鉄	0.15	mg
		200	mg

実施例 2 : カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製した。

化合物 1 の 500 g、ラクトース 300 g、軽質無水ケイ酸 100 g およびラウリル硫酸ナトリウム 100 g を常法により混合した。この混合物をカプセル充填機 (Zanasi 社製、LZ-64 型) により、ハードカプセル 1 号 (1 カプセルあたり 100 mg 容量) に充填し、カプセル剤 (1 カプセルあたり活性成分 50 mg を含有する) を得た。

処方を第 8 表に示す。

第 8 表

処方	化合物 1	50	mg
	ラクトース	30	mg
	軽質無水ケイ酸	10	mg
	ラウリル硫酸ナトリウム	10	mg
		100	mg

実施例 3 : 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

化合物 1 の 1g を精製ダイズ油 100g に溶解させ、精製卵黄レシチン 12g および注射用グリセリン 25g を加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で 1000ml として練合・乳化する。得られた分散液を 0.2 μ m のディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに 2ml ずつ無菌的に充填して、注射剤 (1 バイアルあたり活性成分 2mg を含有する) を得る。

処方方を第 9 表に示す。

第 9 表

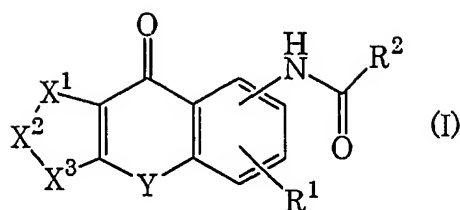
処方	化合物 1	2	mg
	精製ダイズ油	200	mg
	精製卵黄レシチン	24	mg
	注射用グリセリン	50	mg
	注射用蒸留水	1.72	ml
		2.00	ml

産業上の利用可能性

本発明により、三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤が提供される。

請求の範囲

1. 式 (I)



[式中、 R^1 は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンを表し、

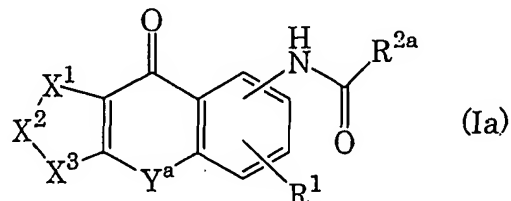
$X^1-X^2-X^3$ は、 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ (低級アルキル) 置換アミノ、ジ (低級アルキル) 置換アミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノまたはハロゲンを表す)、 $N(O)_m=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義であり、 m は0または1を表す)、

$CR^5=CR^6-N(O)_m=CR^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 および m はそれぞれ前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-CR^7=N(O)_m$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および m はそれぞれ前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-O$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-S$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である)、 $O-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である)、 $S-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である)または $O-CR^7=N$ (式中、 R^7 は前記と同義である)を表し、

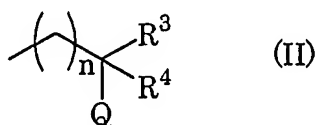
Y は $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_p-$ (式中、 p は0~2の整数を表す)、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ または $-OCH_2-$ を表し、 R^2 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ (置換もしくは非置換の低級アルキル) 置換アミノ、ジ (置換もしくは非置換の低級アルキル) 置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置

換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

2. 式 (Ia)



[式中、 R^1 および X^1 - X^2 - X^3 はそれぞれ前記と同義であり、 Y^a は $\cdot\text{CH}_2\text{SO}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SCH}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SOCH}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SO}_2\text{CH}_2\cdot$ または $\cdot\text{OCH}_2\cdot$ を表し、 Y^a が $\cdot\text{CH}_2\text{SO}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SCH}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SOCH}_2\cdot$ または $\cdot\text{SO}_2\text{CH}_2\cdot$ であるときに、 R^{2a} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ（置換もしくは非置換の低級アルキル）置換アミノ、ジ（置換もしくは非置換の低級アルキル）置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または式 (II)

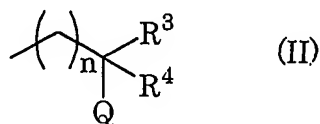


(式中、 n は 0 または 1 であり、 R^3 および R^4 は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたはトリフルオロメチルを表すか、 R^3 および R^4 が隣接する炭素原子と一緒になって環状アルキルを形成してもよく、 Q はヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノまたはハロゲンを表す) を表し、

Y^a が $\cdot\text{OCH}_2\cdot$ であるときに、

R^{2a} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルケニル、トリフルオロメチル、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ（置換もしくは非置換の低級アルキル）置換アミノ、ジ（置換もしくは非置換の低級アルキル）置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または式（II）



（式中、 n 、 R^3 、 R^4 および Q はそれぞれ前記と同義である）を表す] である三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

3. Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ である請求の範囲 2 に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

4. Y^aが-OCH₂-である請求の範囲2に記載の三環式化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

5. R^1 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンである請求の範囲 2～4 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

6. R¹が水素原子である請求の範囲2~4のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

7. Y^aが $\cdot\text{CH}_2\text{SO}_2\cdot$ 、 $\cdot\text{SO}_2\text{CH}_2\cdot$ または $\cdot\text{OCH}_2\cdot$ である請求の範囲2、5および6のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

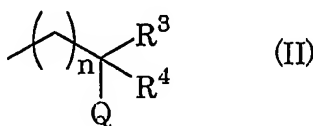
8. Y^a が $\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{-}$ または $\text{-SO}_2\text{CH}_2\text{-}$ である請求の範囲 2、5 および 6 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

9. Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ である請求の範囲 2、5 および 6 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

10. $X^1-X^2-X^3$ が $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 2~9 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

11. $X^1-X^2-X^3$ が $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 2~9 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

12. R^{2a} が式 (II)

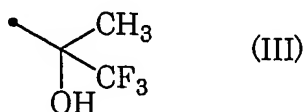


(式中、 n 、 R^3 、 R^4 および Q はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 2~11 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

13. n が 0 である請求の範囲 12 に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

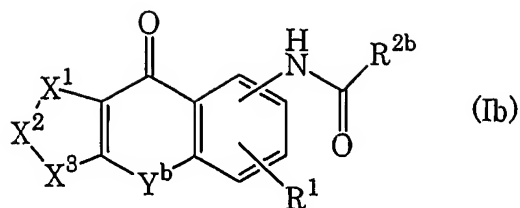
14. R^3 がメチルであり、 R^4 がトリフルオロメチルであり、 Q がヒドロキシである請求の範囲 13 に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

15. R^1 が水素原子であり、 Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ であり、 $X^1-X^2-X^3$ が $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^2 が式 (III)

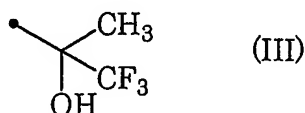


である請求の範囲 2 に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

16. 式 (Ib)



[式中、 R^1 および X^1 ・ X^2 ・ X^3 はそれぞれ前記と同義であり、 Y^b は $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-(\text{CH}_2)_p-$ (式中、 p は前記と同義である) を表し、 R^{2b} は式 (III)



を表す] で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

17. X^1 ・ X^2 ・ X^3 が $\text{CR}^5=\text{CR}^6\text{-CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{CR}^5=\text{CR}^6\text{-CR}^7=\text{N}$ (式中、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 16 に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

18. X^1 ・ X^2 ・ X^3 が $\text{CR}^5=\text{CR}^6\text{-O}$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{CR}^5=\text{CR}^6\text{-S}$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 16 に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

19. X^1 ・ X^2 ・ X^3 が $\text{O-CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{S-CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 16 に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

20. Y^b が $-\text{CH}_2\text{O}-$ である請求の範囲 16～19 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

21. Y^b が $\cdot(\text{CH}_2)_p\cdot$ (式中、 p は前記と同義である) である請求の範囲 16～19 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

22. p が 0 である請求の範囲 21 に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

23. p が 2 である請求の範囲 21 に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

24. Y^b が $\cdot\text{CH}=\text{CH}\cdot$ である請求の範囲 16～19 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

25. Y^b が $\cdot\text{CH}_2\text{S}\cdot$ または $\cdot\text{CH}_2\text{SO}\cdot$ である請求の範囲 16～19 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤。

26. 前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤の製造のための、請求の範囲 1～25 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

27. 請求の範囲 1～25 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療方法。

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/55, A61P13/08, 13/10//C07D495/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/55, A61P13/08, 13/10//C07D495/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1940-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/14672 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 24 April, 1997 (24.04.97), Whole document; especially pages from 13 to 20 & EP 798288 A1 & US 5726325 A	1-26
X	WO 98/46587 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 22 October, 1998 (22.10.98), Whole document; especially pages from 21 to 27 & EP 979821 A1 & US 6211227 B1	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May, 2002 (24.05.02)

Date of mailing of the international search report

04 June, 2002 (04.06.02)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 27

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 27 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Although claim 1 involves a very large number of compounds, only part of the claimed compounds are exclusively supported by the description under Article 6 of PCT and disclosed therein under Article 5 of PCT.

Thus, no search has been made on remedies containing as the active ingredient the compounds wherein Y or Y_b is $-(CH^2)_p-$ and p is 0 or 1 which cannot be considered as being supported by the description or disclosed therein.

That is to say, complete search has been made on claims 2 to 15, 20 and 23 to 25. Concerning claims 1, 16 to 19, 21, 22 and 26, the search has been made on remedies excluding those containing, as the active ingredient, the compounds wherein Y or Y_b is $-(CH^2)_p-$ and p is 0 or 1.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/55, A61P13/08, 13/10 // C07D495/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/55, A61P13/08, 13/10 // C07D495/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1992年
 日本国公開実用新案公報 1971-1992年
 日本国登録実用新案公報 1994-1996年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)、MEDLINE (STN)、EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 97/14672 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 1997.04.24, whole document, especially pages from 13 to 20 & EP 798288 A1 & US 5726325 A	1-26
X	WO 98/46587 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 1998.10.22, whole document, especially pages from 21 to 27 & EP 979821 A1 & US 6211227 B1	1-26

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.05.02

国際調査報告の発送日

04.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4 C 9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲27は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1は、非常に多数の化合物を有効成分とするものとして記載されている。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた有効成分の一部にすぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されているとは認められない、YまたはY_bが- (CH²)_p-であり、pが0または1の化合物を有効成分とするものについては行わなかった。

すなわち、請求の範囲2～15、20及び23～25については完全な調査を行った。また、請求の範囲1、16～19、21、22及び26については、YまたはY_bが- (CH²)_p-であり、pが0または1の化合物を有効成分とするもの以外について調査を行った。